

vidéo

son

images

diaporama

animation

Erick Legrand
Emmanuel Hoppé
Béatrice Bouvard
Maurice Audran *

Ostéoporose chez l'homme

La prise en charge clinique de l'ostéoporose chez l'homme est trop rare et souvent jugée difficile par les médecins. Les facteurs étiologiques qui conditionnent la perte osseuse sont ici multiples, intriqués, et la démarche diagnostique est souvent plus complexe que chez la femme ménopausée.

Ce qui est nouveau

Un quart des fractures ostéoporotiques surviennent chez des hommes.

Un tiers des hommes décèdent dans l'année qui suit une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

La corticothérapie prolongée et le traitement hormonal du cancer de la prostate sont deux indications indiscutables de la densitométrie osseuse chez l'homme.

Les bisphosphonates réduisent le risque de fracture vertébrale et fémorale chez l'homme, avec la même efficacité que chez la femme.

Toutes les études épidémiologiques montrent l'ampleur de l'ostéoporose masculine :

- environ 25 % des fractures ostéoporotiques surviennent chez l'homme ;¹
- 25 % des hommes de plus de 50 ans ont une ou plusieurs fractures ostéoporotiques avant la fin de leur vie ;²
- un tiers des hommes décèdent dans l'année qui suit une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.¹

Cette surmortalité importante liée aux fractures, démontrée par de nombreuses études indépendantes, justifie un dépistage et une prise en charge thérapeutique active des patients à haut risque.

Quand commencer la prise en charge ?

Il existe un facteur de risque majeur ou une maladie chronique

La corticothérapie générale prolongée, l'hypogonadisme, la maladie alcoolique, les pathologies hépatodigestives chroniques, les maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn...), les transplantations d'organes, les séquelles de maladies neurologiques avec handicap neurosensoriel (hémiplégie) sont des situations cliniques où la réalisation d'une densitométrie est très utile pour apprécier le retentissement osseux et démarrer la prévention.³

Deux situations cliniques sont incontournables en raison du caractère iatrogénique de l'ostéoporose, de la haute incidence à moyen terme des fractures vertébrales, et donc d'une obligation éthique et médico-légale :

- la mise en route d'une corticothérapie prolongée pour une maladie inflammatoire ou pour une transplantation ; il est classique dans cette situation de proposer un traitement si le T-score densitométrique est inférieur à - 1,5 écart-type ;
- la mise en route d'un traitement hormonal anti-androgénique au cours du cancer de la prostate ; la perte osseuse induite par

* Service de rhumatologie et pôle ostéo-articulaire, CHU d'Angers, université d'Angers, UNAM, 49933 Angers. erlegrand@chu-angers.fr

cet hypogonadisme iatrogénique est responsable de fractures vertébrales spontanées, parfois confondues avec des métastases osseuses ; on peut proposer, en fonction des autres facteurs de risque présents, un traitement si le T-score est inférieur à $-1,5$.

Le patient consulte pour une fracture vertébrale

Fracture vertébrale unique découverte à l'occasion d'une douleur rachidienne

Les hommes ont plus d'antécédents traumatiques que les femmes (accidents du travail, de la voie publique, accidents sportifs). Certaines déformations vertébrales sont des séquelles de ces traumatismes anciens. Le risque de confusion entre fracture traumatique ancienne et fracture ostéoporotique est donc important chez l'homme. Les circonstances de survenue de la fracture doivent être analysées avec soin (nature et intensité du traumatisme éventuel). Une mesure de la densité osseuse est indispensable, et seuls les patients dont la densité est franchement abaissée (p. ex. T-score < -2) sont considérés comme ostéoporotiques. Si la densité osseuse est normale et si l'enquête étiologique ne retrouve pas de cause, le diagnostic de fracture ostéoporotique doit être remis en question : déformation rachidienne sans réelle fracture ? Fracture traumatique ancienne ou récente ? Fracture pathologique révélant un myélome, une hémopathie, une métastase osseuse ?

Fractures vertébrales multiples

En l'absence d'antécédents de traumatisme grave, le diagnostic d'ostéoporose est plus simple devant des fractures vertébrales multiples et spontanées, dès lors que la biologie ne montre aucun signe en faveur d'un cancer ou d'une hémopathie.

Le patient consulte pour une fracture non vertébrale

La fracture de l'extrémité supérieure du fémur est de nature ostéoporotique dans l'immense majorité des cas chez les sujets de plus de 75 ans. Il faut toutefois vérifier l'absence d'accident de la voie publique, l'absence de lésion osseuse tumorale sur la radiographie de la hanche, l'absence de perturbation biologique évoquant un cancer ou une hémopathie maligne.

L'analyse des autres fractures périphériques (humérus, tibia, côtes, poignet) est plus complexe, car souvent le traumatisme est présent, plus ou moins violent, et l'arbitrage entre fracture traumatique et fracture ostéoporotique est difficile. La densitométrie emporte la décision dès lors que le T-score est inférieur à -2 .

Quelle enquête étiologique ?

Devant toute fracture, il convient d'éliminer une cause maligne (hémopathies, métastases osseuses d'un cancer solide), puis de rechercher une cause d'ostéoporose secondaire (v. tableau).

Les examens biologiques indispensables sont la calcémie, la phosphatémie, la créatininémie, l'électrophorèse des protéines sériques, la protéine C-réactive, l'hémogramme, un bilan hépa-

Principales causes de perte osseuse chez l'homme

Causes fréquentes et majeures

- Ostéoporose cortico-induite (corticoïdes, syndrome de Cushing)
- Hypogonadisme spontané ou induit par la thérapeutique : agonistes de la GnRH
- Déficit androgénique lié à l'âge
- Consommation excessive d'alcool et grand tabagisme
- Maladies digestives et hépatiques chroniques : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, cirrhose biliaire primitive, gastrectomie, malabsorption, maladie cœliaque
- Rhumatismes inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante
- Grandes défaillances viscérales : insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale, transplantations

Causes classiques mais plus rares

- Hémochromatose
- Hyperparathyroïdie
- Hyperthyroïdie
- Hémopathies, et en particulier lymphomes de bas grade
- Mastocytose
- Infection par le VIH (et son traitement)
- Hypercalciurie idiopathique, diabète phosphaté
- Ostéogenèse imparfaite, syndrome de Marfan
- Immobilisation prolongée
- Nouveaux médicaments incriminés : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la pompe à protons au long cours, anticonvulsivants, glitazones

GnRH : gonadotropin-releasing hormone ; **VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

tique, les paramètres ferriques à la recherche d'une hémochromatose (fer sérique, ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine), la testostéronémie (totale avant 50 ans, biodisponible après 50 ans) et la 25-(OH)-vitamine D.

Si le contexte clinique ou biologique s'avère particulier, les dosages suivants peuvent être demandés : thyroéostimuline (TSH), parathormone (PTH), folliculostimuline (FSH), hormone lutéinisante (LH), prolactine, protéinurie des 24 heures, tryptase sérique (suspicion de mastocytose), dosage des anticorps anti-transglutaminases (pour le diagnostic de la maladie cœliaque) et une calciurie des 24 heures.

L'indication d'une biopsie osseuse avec analyse histodynamique (double marquage aux cyclines) doit être discutée avec une équipe spécialisée, dans certaines circonstances très particulières :

- contexte clinique ou biologique très évocateur d'une mastocytose, d'une ostéomalacie ou d'une hémopathie;
- grande discordance entre la gravité évidente de l'ostéoporose (fractures vertébrales multiples de survenue brutale sur quelques mois) et l'absence de cause décelable chez un homme de moins de 70 ans.

À l'issue de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des explorations, les paramètres prédictifs d'un risque de fracture élevé à court ou moyen terme sont identifiés :

- le caractère secondaire de l'ostéoporose (ostéoporose cortisonique, par hypogonadisme...);
- la présence de plusieurs facteurs étiologiques associés (p. ex. tabagisme + alcoolisme + corticothérapie);
- un antécédent de fracture vertébrale non traumatique indiscutable, de fractures périphériques multiples ou un antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur;
- la coexistence d'une ostéoporose et d'un handicap neurosensoriel, séquelle d'une hémiplegie, maladie de Parkinson mal équilibrée, cécité, institutionnalisation, utilisation régulière de psychotropes responsable de chutes répétées.

De façon schématique, on peut admettre que :

- le risque de fracture est faible à moyen terme chez un homme de moins de 60 ans ayant une réduction isolée de la densité osseuse, sans fracture;
- le risque est élevé chez les patients de plus de 60 ans ayant une ostéoporose secondaire, évolutive (en particulier cortisonique, alcoolique ou par hypogonadisme) et déjà victimes d'une première fracture non traumatique.

Traitement de l'ostéoporose masculine

Traitement causal des principales ostéoporoses secondaires

Alcoolisme et tabagisme

Évaluer la consommation d'alcool et de tabac est une priorité diagnostique et thérapeutique. L'arrêt des intoxications tabagiques et alcooliques est à encourager avec, si nécessaire, une aide médicamenteuse au sevrage tabagique ou le recours à une unité d'alcoologie.

Hypercorticisme

Dans tous les cas, une réflexion renouvelée sur les indications de la corticothérapie (dose, durée, possibilité de sevrage, relais par les voies locales) est indispensable. Le dialogue doit être engagé avec les médecins responsables de la prescription de glucocorticoïdes (interniste, pneumologue, allergologue...). Plusieurs essais contrôlés ont montré que l'édidronate, l'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique⁴⁻⁸ étaient capables de prévenir la perte osseuse dans les deux sexes. Ces études montrent également que l'incidence des nouvelles fractures vertébrales est diminuée. Chez les hommes soumis à une corticothérapie prolongée, un traitement par bisphosphonates (associé à du calcium et de la vitamine D) est très utile dans trois circonstances :

- une réduction de la densité osseuse lombaire ou fémorale (T-score < -1,5);
- une diminution rapide de la densité osseuse entre deux contrôles densitométriques (perte d'un écart-type sur 12 mois);
- l'existence d'une ou plusieurs fractures non traumatiques.

Le téraparatide pendant 18 mois a également l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'ostéoporose cortisonique, mais il n'est remboursé par l'Assurance maladie qu'en présence d'au moins deux fractures vertébrales.

Hypogonadisme

Avant tout traitement hormonal, il faut rechercher une cause curable et tout particulièrement un adénome à prolactine. La découverte d'une concentration anormalement basse de testostérone ou de testostérone biodisponible doit amener à vérifier le dosage une deuxième fois (en particulier si le premier dosage a été réalisé au moment d'une fracture ou d'une hospitalisation). Il ne faut pas prescrire des androgènes, mais demander un avis endocrinologique spécialisé (étape indispensable). En l'absence de cause curable, un traitement substitutif par testostérone, aussi précoce que possible, en respectant les contre-indications hépatiques, rénales, cardiaques et prostatiques, permet d'obtenir une croissance et une maturation osseuse satisfaisante chez l'adolescent hypogonadique. Dans une étude portant sur des hommes hypogonadiques de plus de 65 ans, un traitement de substitution par la testostérone augmente la densité minérale osseuse de + 8,9 % au rachis au bout de 3 ans.⁹ Dans une étude observationnelle portant sur des hommes hypogonadiques, l'imagerie par résonance magnétique montre que le traitement par la testostérone est associé à une amélioration de la connexité trabéculaire.¹⁰

Maladies digestives chroniques (résection gastrique, maladies inflammatoires chroniques intestinales, maladie cœliaque, cirrhose)

La prise en charge de ces patients est difficile en raison de l'intrication des facteurs de risque : malabsorption, maigreur, carences, excès d'alcool, corticothérapie en cas d'entéropathie inflammatoire... Une exploration biologique complète est indispensable, phosphocalcique (PTH, 25-(OH)-vitamine D) mais aussi nutritionnelle (albumine, folates, fer, ferritine glycémie) et hormonale (testostérone). Un avis spécialisé est indispensable avant de prescrire un traitement de fond.

Traitement de l'ostéoporose primitive

En l'absence de contexte causal déterminant, il semble raisonnable de traiter les hommes ayant une fracture vertébrale ou périphérique non traumatique.

En l'absence de fracture, les patients de plus de 60 ans dont la densité osseuse est très basse (T-score < -3) peuvent bénéficier d'un traitement.

Il est consensuel de ne pas traiter (hormis par les règles hygiéno-diététiques) les hommes de moins de 60 ans ayant une densité osseuse basse, indemnes de fractures et chez qui l'enquête causale est restée négative.



POUR LA PRATIQUE

► La population masculine à haut risque de fractures ostéoporotiques comporte :

- les patients soumis à une corticothérapie prolongée, un traitement anti-androgénique, gros fumeurs ou avec une intoxication éthylique chronique ;
- les hommes ayant déjà eu une fracture non traumatique vertébrale ou périphérique ;
- les hommes de plus de 70 ans ayant un handicap neurosensoriel et un risque élevé de chutes.

► En raison de l'intrication avec des événements traumatiques, l'analyse des fractures doit être soigneuse et comporter un interrogatoire détaillé sur les conditions de survenue et une mesure de la densité osseuse.

► Il est habituel de proposer un traitement à tous les patients ayant une fracture de l'extrémité supérieure du fémur ou plusieurs fractures vertébrales spontanées. Devant une fracture vertébrale unique ou une fracture non vertébrale (côtes, humérus, tibia), le traitement est proposé si la densité osseuse est basse (T-score < -2).

► Il est indispensable, avant de traiter le patient, de rechercher des causes curables d'ostéoporose en s'appuyant sur l'interrogatoire (consommation de toxiques ou de médicaments induisant une perte osseuse, maladies chroniques) et sur les examens biologiques (paramètres phosphocalciques, fonction rénale, électrophorèse des protéines, hémogramme et testostéronémie).

Exercices physiques

En plus de ses bénéfices directs pour le tissu osseux, la reprise d'une activité physique progressive et régulière (3 à 5 fois 60 minutes par semaine environ) paraît souhaitable pour diminuer le risque de chute en améliorant le tonus musculaire.¹¹

Supplémentation en calcium et vitamine D

La supplémentation calcique doit être adaptée, en tenant compte des apports alimentaires, pour arriver à une ration de 800 à 1 000 mg/j. En pratique, la prescription de calcium est inutile si le patient consomme régulièrement 3 produits laitiers par jour.

L'apport de vitamine D doit être adapté, en tenant compte du niveau plasmatique initial de la 25-(OH)-vitamine D :

– concentration plasmatique inférieure à 25 nmol/L (10 ng/mL) : 400 000 UI de vitamine D au cours des 2 premiers mois, puis 100 000 UI tous les 3 mois ;

– entre 25 et 75 nmol/L (10 à 30 ng/mL) : 200 000 UI de vitamine D au cours du premier mois puis 100 000 UI tous les 3 mois ;

– concentration plasmatique supérieure à 75 nmol/L (30 ng/mL) : 100 000 UI tous les 3 mois, à titre préventif.

Bisphosphonates

Les études portant sur l'utilisation du risédronate, de l'alendronate et du risédronate dans l'ostéoporose masculine¹²⁻¹⁴ montrent une augmentation de la densité osseuse au rachis lombaire et à la hanche et une diminution des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse, avec des résultats proches de ceux observés au cours de l'ostéoporose postménopausique. Les bisphosphonates sont également efficaces en cas d'ostéoporose secondaire (corticothérapie, immobilisation prolongée, rhumatisme inflammatoire, hormonothérapie). L'administration annuelle intraveineuse de zolédronate réduit le risque fracturaire et la mortalité chez les hommes âgés aux antécédents de fracture de hanche.¹⁵ Une étude récente, non encore publiée mais présentée lors du congrès de l'ASBMR 2011,¹⁶ montre que le zolédronate réduit de 68 % le risque de survenue d'une nouvelle fracture vertébrale dans une étude randomisée contre placebo réalisée chez 1 199 hommes entre 50 et 85 ans.

Tériparatide

L'administration de 20 µg/j de tériparatide augmente la masse osseuse au rachis lombaire et au fémur proximal chez l'homme ostéoporotique.^{17,18} En France, le tériparatide est remboursé en présence de deux fractures vertébrales sur une durée maximale de 18 mois.

Dénosumab

Une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, a été menée dans une population de sujets masculins recevant un traitement hormonal pour un cancer de la prostate non métastaté. L'administration de dénosumab à la dose de 60 mg en sous-cutanée tous les 6 mois, comparée à une injection de placebo, augmente à 2 ans la densité minérale osseuse au rachis lombaire de + 5,6 % *versus* une perte de 1 % dans le groupe placebo. L'incidence de nouvelles fractures vertébrales est diminuée de 62 % dans le groupe dénosumab à 36 mois.¹⁹ Actuellement, le dénosumab dispose, chez l'homme, d'une AMM restreinte à la prévention de la perte osseuse chez les hommes recevant un traitement anti-androgénique dans le cadre d'un cancer de la prostate.

Conclusion

En raison de la gravité des fractures de l'homme âgé, l'ostéoporose masculine bénéficie dorénavant de toute notre attention. Il existe de nombreux points communs entre l'ostéoporose postménopausique et l'ostéoporose masculine après 60 ans : la perte osseuse trabéculaire et corticale, les modifications micro-architecturales du tissu osseux, le rôle des stéroïdes sexuels bio-disponibles... En tenant compte de ces similitudes, il est logique d'utiliser chez l'homme les bisphosphonates par voie orale (risédronate 35 mg ou alendronate 70 mg) ou par voie intraveineuse

(acide zolédronique 5 mg) et le téraparatide (en présence de deux fractures vertébrales). Mais cette prescription doit être précédée d'une enquête causale complète et rigoureuse, d'une reprise de la marche, du sevrage de tous les toxiques repérés (tabac, alcool, corticoïdes) et d'une action sur le risque de chute, en particulier après 70 ans, en réduisant les consommations médicamenteuses inappropriées et en aménageant le domicile du patient. •

Érick Legrand et Maurice Audran ont réalisé des conférences ponctuelles mais rémunérées pour les laboratoires Lilly, Novartis, MSD, Roche, Amgen.
Béatrice Bouvard et Emmanuel Hoppé déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

SUMMARY Osteoporosis in men

Epidemiologic studies have shown that 25% of osteoporotic fractures occur in men. Their prognosis is poor with one third of deaths in the year following the proximal femur fracture. Screening is based on the analysis of risk factors (prolonged corticosteroid therapy, anti androgen, smoking or alcohol abuse, liver disease or chronic inflammatory diseases), taking into account fracture history and bone density measurement. The prescription of bisphosphonates or teriparatide must be preceded by an etiologic investigation, a withdrawal of bone loss-induced drugs (tobacco, alcohol, steroids), a recovery of walking and a specific action on fall risk, especially after 70 years.

RÉSUMÉ Ostéoporose chez l'homme

Les études épidémiologiques actuelles montrent que 25 % des fractures ostéoporotiques surviennent chez l'homme. Leur pronostic est mauvais, avec un tiers de décès dans l'année qui suit la fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Le dépistage repose sur l'analyse des facteurs de risque (corticothérapie prolongée, traitement anti-androgénique, intoxication tabagique ou alcoolique, maladie hépatodigestive ou inflammatoire chronique), la prise en compte des antécédents fracturaires et la mesure de la densité osseuse. La prescription d'un traitement de fond (bisphosphonate ou téraparatide) doit être précédée d'une enquête étiologique complète et rigoureuse, du sevrage de tous les toxiques repérés (tabac, alcool, corticoïdes), d'une reprise de la marche et d'une action sur le risque de chute, en particulier après 70 ans.

RÉFÉRENCES

- Poor G, Atkinson EJ, Lewallen DG, O'Fallon WM, Melton LJ III. Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short term outcomes. *Osteoporosis Int* 1995;5:419-26.
- Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res* 2007;22:781-8.
- Legrand E, Audran M, Guggenbuhl P, et al. Trabecular bone microarchitecture is related to the number of risk factors and etiology in osteoporotic men. *Microsc Res Tech* 2007;70:952-9.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
- Roux C, Oriente P, Laan R, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1128-33.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis; *N Engl J Med* 1998;339:292-7.
- Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
- Roux C, Reid D, Devogelaer J, et al. Effect of zoledronic acid (single 5-mg infusion) on lumbar spine bone mineral density versus oral risedronate (5 mg/day) over 1 year in subgroups of patients receiving glucocorticoid therapy. *J Bone Miner Res* 2008;23:S464.
- Amory JK, Watts NB, Easley KA, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:503-10.
- Benito M, Vasilic B, Wehrli FW, et al. Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J Bone Miner Res* 2005;20:1785-91.
- Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2005;366:1885-93.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
- Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5252-5.
- Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* 2009;29:311-5.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
- Boonen S, Kaufman JM, Reginster JY, et al. Reduction in incidence of vertebral fractures with once yearly zoledronic acid in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:S23 (abstract 1066).
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effects of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9-17.
- Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SA, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2882-7.
- Smith M, Egerdie B, N Hernandez-Toriz, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.

Erratum

Dans l'article de Paul Landais **Épidémiologie de la maladie rénale chronique** (Rev Prat 20012;62[1]:38-42), nous avons omis de citer la source. Il fallait lire : « **Tableau 2. Ventilation des coûts moyens des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale terminale en France (2007) par poste selon la modalité du traitement en euros.** Source : *SNIR-AM/PMSI, Régime général hors SLM, France entière.* D'après Blotière PO, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. *Coût de la prise en charge de l'IRCT en France en 2007 et impact potentiel d'une augmentation du recours à la dialyse péritonéale et à la greffe.* *Nephrol Therap* 2010;6:240-7. »